

A4

AN 1992-189223 [10] WPIDS
DNC C1992-086476
TI Fluorinating agents and de-silylating agents for organic
cpds. -
consisting of specific quat. phosphonium fluoride(s), obtd.
by e.g.
reacting hydrofluoric acid with corresp. quat. phosphonium
hydroxide,
etc..
DC E11 E19
PA (HOKK) HOKKO CHEM IND CO LTD; (RIKA) RIKAGAKU KENKYUSHO
CYC 1
PI JP 04124146 A 19920424 (199223)* 11<--
JP 08022823 B2 19960306 (199614) 11
ADT JP 04124146 A JP 1990-242559 19900914; JP 08022823 B2 JP
1990-242559
19900914
FDT JP 08022823 B2 Based on JP 04124146
PRAI JP 1990-242559 19900914
AN 1992-189223 [10] WPIDS
AB JP 04124146 A UPAB: 19931006
The agents consists of quat. phosphonium fluorides of formula
R4PF.(HF)_n
(I), where R is 1-8C alkyl; and n is 1-3.
(I) are easily prep'd. by acting 2-4 equivs. of HF on aq.
solns. of
corresp. quat. phosphonium hydroxides or potassium
hydrogenfluoride on
corresp. quat phosphonium sulphates. Organic cpds.
fluorinated with (I)
are aromatic nitro cpds. e.g. p-chloro or bromo nitro benzene
and
1,2-dinitrobenzene, aromatic cyano cpds. e.g. p-chloro or
nitro
benzonitrile and 2-chloro-5-nitropyridine, halogenated
aliphatic
hydrocarbons e.g. 1- (or 2-)bromotetradecane, aliphatic
alcohols e.g. 1-
(or 2-)tetradecanol and their sulphonic acid esters, epoxy
cpds. e.g.
1,2-epoxytetradecane, steroids e.g. androsterone and their
sulphonic acid
esters, etc..
USE/ADVANTAGE - (I) are easily prep'd., easy to handle
and obtd. as
complete anhydrides with no decomposition. Reactivities of
(I) are very
high and desired prods. can be obtd. in high yields in short
reaction
time. Silyl gps. used as protective gps. for alcohols can be
eliminated
with ease. Conventional fluorinating agents require, as
reaction solvents,
polar solvents such as DMSO, whereas non-polar ones can be

BEST AVAILABLE COPY

also used in
the case of (I). (I) have high resolvabilities to a number of organic
cpds., and hence can be used alone without using organic
solvents,
enlarging application range. Arbitrary reaction temp. can be
selected
according to properties of raw materials because (I) have
high thermal
stabilities to 250 deg.C.. Sec. alcohols can be fluorinated
to get desired
prods. in high selectivities with formation of few
elimination prods. such
as alkenes.
0/0

⑪ 公開特許公報 (A) 平4-124146

⑫ Int. Cl. 5

C 07 B 39/00
41/02
C 07 C 17/20

識別記号 庁内整理番号

B 8217-4H
Z 8217-4H

⑬ 公開 平成4年(1992)4月24日

※ 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全11頁)

⑭ 発明の名称 有機化合物のフッ素化剤及び脱シリル化剤

⑮ 特 願 平2-242559

⑯ 出 願 平2(1990)9月14日

⑰ 発明者 吉岡 宏輔 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内
 ⑰ 発明者 濑戸 秀春 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内
 ⑰ 発明者 銭 昭輝 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内
 ⑰ 発明者 内堀 幸隆 神奈川県平塚市田村5214番地の1 県公社田村共同住宅
 552
 ⑰ 発明者 梅野 正行 神奈川県茅ヶ崎市茅ヶ崎521-3
 ⑰ 出願人 北興化学工業株式会社 東京都中央区日本橋本石町4丁目4番20号
 ⑰ 出願人 理化学研究所 埼玉県和光市広沢2番1号
 ⑰ 代理人 弁理士 八木田 庄 外2名

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称

有機化合物のフッ素化剤及び脱シリル化剤

2. 特許請求の範囲

次の一般式



(式中、Rは族素数1~8のアルキル基を示し、nは1~3の整数を示す)で表わされる第四級ホスホニウム フルオライド類からなることを特徴とする、有機化合物のフッ素化剤及び脱シリル化剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は農薬化合物をはじめとして、各種の化合物の合成用の原料化合物または中間体として有用な種々の有機化合物をフッ素化するためのフッ素化剤、およびシリル化化合物からシリル基を脱離するための脱シリル化剤に関する。

(従来の技術)

有機化合物に求核置換反応によりフッ素原子を

導入して、即ち有機化合物をフッ素化して、種々の有機フッ素化化合物を製造する方法は、導入されたフッ素の特異的な性質を利用して活性が修飾又は増強された生理活性物質が見い出されて以来、精力的に研究がなされており、種々のフッ素化方法に用いられるフッ素化剤がいくつか知られている。

それらの若干の公知のフッ素化剤を用いるフッ素化方法は例えば、下記のとおりである。

(a) 「テトラヘドロン・レター (Tetrahedron Lett.)」第28巻、第4733頁(1987年)には、テトラヒドロフラン(THF)とヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)の混合溶媒(1:1)中で95℃で57時間を要してp-クロロニトロベンゼンをフッ素化してp-フルオロニトロベンゼン(收率: 70%)を得る反応。および前記した混合溶媒中で95℃、20時間を要して2-デカノールのメタンスルホン酸エステルをフッ素化して2-フルオロドテカン(收率: 51%)を得る反応において、それぞれ、フッ素化剤としてテトラ-n-ブチルアンモニウ

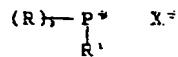
ム ピフルオライドを用いること。

(b) 「ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J.Amer.Chem.Soc.)」 第78巻、第6034頁(1956年)には、ジメチルスルホキシド(DMSO)中で、190°Cで14時間をしてp-クロロニトロベンゼンをフッ素化してp-フルオロニトロベンゼン(收率: 72%)を得る反応において、フッ素化剤としてフッ化カリウムを用いること。

(c) 「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.)」 第49巻、第3216頁(1984年)には、25°Cで1時間をして2-オクタノールのp-トルエンスルホン酸エステルをフッ素化して2-フルオロオクタン(收率: 58%)とアルケン(收率: 32%)を得る反応において、フッ素化剤としてテトラ-n-ブチルアンモニウム フルオライドを用いること、および

(d) 特開昭61-161224号公報には、式: Q-Y
(式中、Qはアルキル基、アラルキル基、アリール基または複素環式基を表わし、Yは置換可

能な原子または基を表わす)で表わされる化合物をフッ素化するためのフッ素化剤として、次式



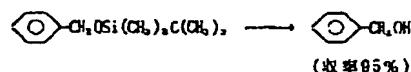
(式中、Rは場合により置換されたアリール基を表わし、R'は場合により置換されたアルキル基または場合により置換されたアリール基を表わし、そしてX⁻は式: F(HF)_n⁻(xは0~4の整数、特に1である)のアニオンを表わす)で表わされる化合物を用いること。

などが記載されて、知られている。

また、シリル化されている有機化合物からシリル基を脱除するための脱シリル化剤としては、従来いくつか知られている。例えば、

(e) 「ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーション (J.Chem.Soc.Chem.Commun.)」 第514頁(1979年)には、下記のシリル化ベンジルアルコールからベンジルアルコールを生成する反応においてテトラ-

n-ブチルアンモニウム クロライドとフッ化カリウムニ水和物を脱シリル化剤として用いてアセトニトリル(CH₃CN)中で25°C、4時間反応させることが記載されている。



しかしながら、本発明で用いる後記した一般式(I)で表わされるテトラ-アルキルホスホニウム・フルオライド類が有機化合物のフッ素化剤および脱シリル化剤として作用できることについては従来知られていない。

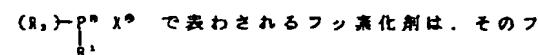
〔発明が解決しようとする課題〕

前記した既知のフッ素化剤のうち、前記(e)のフッ素化反応でテトラ-n-ブチルアンモニウム ピフルオライドを用いる場合、文献ではBMPTのごとき特殊な溶媒を用いた時にも、あるいは高い反応温度や長い反応時間を要して方法を行った時にも、タール等の副生成物を生成するので、目的物を十分な收率で得ることができないとされる。特に二級アルコール化合物のフッ素化の場合は、アルケ

ン類の副生が多く、必ずしも満足できるものではない。

また、前記(b)のフッ素化反応で用いるフッ化カリウムや、(c)のフッ素化反応で用いるテトラ-n-ブチルアンモニウム フルオライドは、フッ素化力が弱い。そのため、目的とするフッ素化生成物の收率が低く、副生成物も多い。

さらに前記(d)のフッ素化方法で用いる式



フッ素化力が高いけれども、該フッ素化剤は、その調製に当って、原料化合物と種々のイオンとの交換反応を経てフルオライド塩の形に転化されるため、用いた原料及び中間体に由来のプロマイオン、ナトリウマイオン、水素化イオンなどが該フッ素化剤に混入、汚染することが避けがたい。従って、該フッ素化剤化合物は注意して調製しなければならない。

他方、前記した(e)のフッ素化反応に用いるテトラ-n-ブチルアンモニウム クロライドとフッ化

特開平4-124146(3)

カリウムニ水和物を脱シリル化剤として用いた場合には、必ずしも目的物を高収率で得られるとは言えない。

したがって、従来のフッ素化剤および脱シリル化剤は必ずしも実用上満足に使用できるものではない。そのため、それに代わる新規なフッ素化剤および脱シリル化剤の開発が望まれている。

[課題を解決するための手段]

本発明者らは、上述した課題を解決するため幾々努力を重ねた。その結果、下記の一般式(I)で表わされる第四級ホスホニウム フルオライド類が有機化合物に対して優れたフッ素化力を有し、しかも種々の有機化合物を收率よくフッ素化できること及び種々のシリル化合物、特にシリルエーテル型の有機化合物の脱シリル化を定量的に行い得ることを見いだした。

したがって、本発明によると、次の一般式



(式中、Rは炭素数1～8のアルキル基を示し、nは1～3の整数を示す)で表わされる第四級ホ

スホニウム フルオライド類からなることを特徴とする、有機化合物のフッ素化剤及び脱シリル化剤が提供される。

ここで、Rは直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、特に炭素数1～8のアルキル基、好ましくは炭素数1～6のアルキル基を表わし、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基及びヘキシル基などであり得る。

本発明で用いる一般式(I)の第四級ホスホニウム フルオライド類の製造は、対応する第四級ホスホニウム ヒドロキシドの水溶液に2～4当量のフッ化水素酸(HF)を作用させることにより容易に行うことができる(本出願人の出願に係る特開平2-176354号明細書参照)。なお、式(I)の第四級ホスホニウム フルオライド類の製造は後記の参考製造例1～4に示した。

また別法としては、対応する第四級ホスホニウム硫酸塩にフッ化水素カリウムを作用させても

製造し得る〔「シンセシス (Synthesis)」第953頁(1988年)参照〕。

本発明により使用される一般式 R_nPF-(HF) で示される第四級ホスホニウム フルオライド類よりなるフッ素化剤でフッ素化できる有機化合物は、フッ素原子によって置換され得る原子または基を少なくとも1個有する有機化合物、あるいはフッ素原子が求核的に付加できる基を少なくとも1個有する有機化合物であることができ、そしてこのような有機化合物と反応させることにより、有機フッ素化化合物が收率よく得られる。

一般式(I)のフッ素化剤でフッ素化され得る有機化合物の例としては、p-クロロニトロベンゼン、p-プロモニトロベンゼン、1,2-ジニトロベンゼンなどの芳香族ニトロ化合物；p-クロロベンゾニトリル、2,6-ジクロロベンゾニトリル、p-ニトロベンゾニトリルなどの芳香族シアノ化合物；2-クロロキノリン、2-クロロ-5-ニトロピリジンなどのヘテロ環化合物；1-プロモテトラデカン、2-プロモテトラデカンなどのハロゲン化脂肪族炭化水素；

1-テトラデカノール、2-テトラデカノールなどの脂肪族アルコール及びそのスルホン酸エステル化合物；1,2-エポキシテトラデカンなどのエポキシ化合物；アンドステロンなどのステロイド類及びそのスルホン酸エステル類などを挙げることができる。

また、本発明の脱シリル化剤でシリル基を脱離できる有機化合物中に存在して、これから脱離することができるシリル基としては、トリメチルシリル基、ジメチル-tert-ブチルシリル基、ジフェニル-tert-ブチルシリル基などが挙げられる。

次に、本発明の第四級ホスホニウム フルオライド類による有機化合物のフッ素化および脱シリル化について更に詳しく説明する。

フッ素化され得る有機化合物あるいは脱シリル化され得る有機化合物と、有機溶媒と上記により得た式(I)の第四級ホスホニウム フルオライド類とを反応容器にいれ、任意の温度で攪拌下に反応させる。このとき、式(I)の第四級ホスホニウム フルオライド類を用いてフッ素化する場合は、

特開平4-124146 (4)

基質、すなわちフッ素化されるべき有機化合物におけるフッ素原子と置換され得る原子又は基1個に対して通常は1～3当量又はモルの割合で式(1)のテトラアルキルホスホニウム フルオライド類を使用するが、使用する式(1)の化合物の過剰率については制限はなく、反応性や経済性を考慮して任意に決めることができる。

また、脱シリル化する場合も同様に脱シリル化されるべきシリル化有機化合物におけるシリルエーテル基に対して1～3当量の割合で使用できる。有機溶媒としては、式(1)の第四級ホスホニウム

フルオライド類は種々の溶媒への溶解性が良好なため、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、CH₂CH₂、スルホラン、テトラヒドロフラン(THF)のごとき非プロトン性極性溶媒、並びにキシレン、トルエン、ベンゼンのごとき芳香族炭化水素を含めて、非極性溶媒などを単独あるいは混合して任意に使用できる。そして、式(1)の第四級ホスホニウム フルオライド自身が多くの有機化合物を溶解できるので、添加され

る有機溶媒の不存在下でも式(1)の第四級ホスホニウム フルオライド類を用いることができる。従来のフッ素化剤や脱シリル化剤は、反応溶媒としてDMSO、THFのごとき極性溶媒を用いる必要があるのに対し、式(1)の第四級ホスホニウム フルオライド類はこれらの極性溶媒のほかにキシレン、トルエンのごとき非極性溶媒の使用も許容できること、また式(1)の第四級ホスホニウム フルオライド類单独でも多くの有機化合物に高い溶解力を有することの利点がある。また、式(1)の第四級ホスホニウム フルオライド類は、熱安定性が極めて高いため、フッ素化される原料の性質などにより250℃までの任意の反応温度をフッ素化反応に適用することができる利点もある。

(実施例)

以下に実施例を挙げ、具体的に本発明のフッ素化剤又は脱シリル化剤の使用例を説明する。

実施例1

攪拌器、冷却管を備えた20mLの4つロフラスコ内で無水のテトラ-*n*-ブチルホスホニウム ピフル

オライド15ミリモル(4.48g)と*p*-クロロニトロベンゼン5ミリモル(0.79g)とキシレン5mLとを混ぜ、均一な溶液とした。その均一溶液を140℃で2時間加熱攪拌し、*p*-クロロニトロベンゼンのフッ素化反応を完全に終了させた。この反応液を水洗した後、有機層を分取し、これをガスクロマトグラフィーによる内部標準にかけた。*p*-フルオロニトロベンゼンが收率90.4%(0.64g)で得られた。

実施例2～19

実施例1と同様の操作により、後記の第1表に示す種々の芳香族化合物及びヘテロ環化合物を原料化合物として用いてフッ素化を行った。その結果を第1表に示す。

第1表

| 実施例 | 原 料 化 合 物 (仕込み量: ミリモル) | フッ素化剤 (仕込み量: ミリモル) | 反 応 条 件 | | | 反 応 結 果 | |
|-----|---------------------------------|--|---------|---------|--------|------------------------|-------|
| | | | 溶 剤 | 温 度(°C) | 時 間(h) | 生 成 物 | 收率(%) |
| 2 | 4-クロロニトロベンゼン (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot(\text{HF})_2$ (15 mM) | キシレン | 140 | 15 | 4-フルオロニトロベンゼン | 90.0 |
| 3 | 4-ブロモニトロベンゼン (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | キシレン | 140 | 3 | 4-フルオロニトロベンゼン | 89.2 |
| 4 | 2-クロロニトロベンゼン (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | キシレン | 140 | 4 | 4-フルオロニトロベンゼン | 77.2 |
| 5 | 1,2-ジニトロベンゼン (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 80 | 6 | 2-フルオロニトロベンゼン | 77.4 |
| 6 | 2,3,5,6-テトラクロロニトロベンゼン (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 100 | 1.5 | 2,3,5,6-テトラクロロフルオロベンゼン | 88.7 |
| 7 | 4-クロロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 110 | 25 | 4-フルオロベンズニトリル | 90.9 |
| 8 | 4-クロロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot(\text{HF})_2$ (15 mM) | トルエン | 110 | 40 | 4-フルオロベンズニトリル | 91.2 |
| 9 | 2-クロロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 110 | 82 | 2-フルオロベンズニトリル | 80.1 |
| 10 | 2,6-ジクロロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (20 mM) | トルエン | 110 | 21 | 2,6-ジフルオロベンズニトリル | 75.9 |
| 11 | 2-クロロ-6-ニトロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | キシレン | 80 | 1.5 | 2-クロロ-6-フルオロベンズニトリル | 94.8 |
| 12 | 4-ニトロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 110 | 7 | 4-フルオロベンズニトリル | 85.3 |
| 13 | 2-ニトロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 110 | 2 | 2-フルオロベンズニトリル | 94.2 |
| 14 | 2-クロロキノリン (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | キシレン | 140 | 2 | 2-フルオロキノリン | 90.5 |
| 15 | 2-クロロ-5-ニトロピリジン (5 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot(\text{HF})_2$ (15 mM) | トルエン | 110 | 2 | 2-フルオロ-5-ニトロピリジン | 95.1 |
| 16 | 4-クロロニトロベンゼン (5 mM) | $n\text{-Pr}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | キシレン | 140 | 5 | 4-フルオロニトロベンゼン | 68.0 |
| 17 | 4-クロロニトロベンゼン (5 mM) | $n\text{-Hex}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | キシレン | 140 | 9 | 4-フルオロニトロベンゼン | 70.1 |
| 18 | 4-クロロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Pr}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 110 | 45 | 4-フルオロベンズニトリル | 69.3 |
| 19 | 4-クロロベンズニトリル (5 mM) | $n\text{-Hex}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (15 mM) | トルエン | 110 | 73 | 4-フルオロベンズニトリル | 71.5 |

注): フッ素化剤として使用される $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot(\text{HF})_2$ はテトラ- $n\text{-ブチルホスホニウム}$ トリフルオライドを示し、 $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ はテトラ- $n\text{-ブチルホスホニウム}$ ビフルオライドを示し、 $n\text{-Pr}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ はテトラ- $n\text{-プロピルホスホニウム}$ ビフルオライドを示し、 $n\text{-Hex}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ はテトラ- $n\text{-ヘキシルホスホニウム}$ ビフルオライドを示す(以下も同様)。

実施例 20~24

実施例 1 と同様の操作により、第2表に示す種々のハロゲン化脂肪族化合物を原料化合物として用いてフッ素化反応を行った。その結果を第2表に示す。

第2表

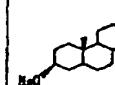
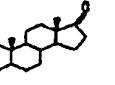
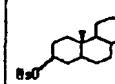
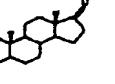
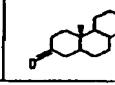
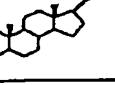
| 実施例 | 原料化合物 (仕込み量; ミリモル) | フッ素化剤 (仕込み量; ミリモル) | 反応条件 | | | 反応結果(収率%) | |
|-----|-----------------------|--|------|-------|-------|-----------------------|-----------|
| | | | 溶媒 | 温度(℃) | 時間(h) | 目的生成物 | 副生成物 |
| 20 | 4-メチルベンジルブロマイド (1 mM) | n-Bu ₄ P ⁺ F ⁻ HF (3 mM) | THF | 25 | 4 | 4-メチルベンジルフルオライド (99%) | アルケン(0%) |
| 21 | 4-メチルベンジルブロマイド (1 mM) | n-Bu ₄ P ⁺ F ⁻ (HF) ₂ (3 mM) | THF | 50 | 28 | 4-メチルベンジルフルオライド (93%) | アルケン(0%) |
| 22 | 1-エードテトラデカン (1 mM) | n-Bu ₄ P ⁺ F ⁻ HF (3 mM) | THF | 25 | 10 | 1-フルオロテトラデカン (50%) | アルケン(30%) |
| 23 | 1-ブロモテトラデカン (1 mM) | n-Bu ₄ P ⁺ F ⁻ HF (3 mM) | THF | 25 | 20 | 1-フルオロテトラデカン (74%) | アルケン(15%) |
| 24 | 1-クロロテトラデカン (1 mM) | n-Bu ₄ P ⁺ F ⁻ HF (3 mM) | DMI | 50 | 5 | 1-フルオロテトラデカン (62%) | アルケン(17%) |

注:- 第2表中で溶媒のTHFはテトラヒドロフラン、DMIは1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンを表わす。

実施例25~30

実施例1と同様の操作により、第3表に示す種々の脂肪族アルコール、あるいはステロイド化合物のスルホン酸エステルを原料化合物として用いてフッ素化反応を行なった。その結果を第3表に示す。

第3表

| 実施例 | 原料化合物 (仕込み量: ミリモル) | フッ素化剤 (仕込み量: ミリモル) | 反応条件 | | | 反応結果(收率%) | | |
|-----|---|--------------------------------|--------------------------------|-------|-------|---|---|-----------|
| | | | 溶媒 | 温度(℃) | 時間(h) | 目的生成物 | 副生成物 | |
| 25 | C ₁₈ H ₂₂ OTs (1 ml) | n-Bu ₄ PF·HF (3 ml) | THF | 25 | 15 | C ₁₈ H ₂₀ F (85%) | アルケン(0%) | |
| 26 | C ₁₈ H ₂₂ CHCH ₂ OMs (1 ml) | n-Bu ₄ PF·HF (3 ml) | THF | 25 | 10 | C ₁₈ H ₂₀ CHCH ₂ F (75%) | アルケン(10%) | |
| 27 | C ₁₈ H ₂₂ CHCH ₂ OTs (1 ml) | n-Bu ₄ PF·HF (3 ml) | THF | 25 | 10 | C ₁₈ H ₂₀ CHCH ₂ P (85%) | アルケン(5%) | |
| 28 |  | (1 ml) | n-Bu ₄ PF·HF (3 ml) | THF | 通常 | 10 |  (80%) | アルケン(17%) |
| 29 |  | (1 ml) | n-Bu ₄ PF·HF (3 ml) | THF | 通常 | 20 |  (45%) | アルケン(48%) |
| 30 |  | (1 ml) | n-Bu ₄ PF·HF (3 ml) | DMSI | 90 | 18 |  (60%) | アルケン(24%) |

注: 第3表中でMsはメタンスルホン酸基、Tsはp-トルエンスルホン酸基を表す。またTHFはテトラヒドロフラン、DMSIは1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンを表す。

実施例31

攪拌器、冷却管を備えた20mlの4つロフラスコ内で無水のテトラ-n-ブチルホスホニウム ピフルオライド4ミリモル(1.19g)と1-テトラデカノール1ミリモル(0.21g)とメタンスルホニル フルオライド2ミリモル(0.20g)とトリエチルアミン4ミリモル(0.40g)とテトラヒドロフラン1mlを混ぜ、均一溶液とした。その溶液を50℃で10時間攪拌し、1-テトラデカノールのフッ素化反応を完全に終了させた。この反応液を水洗し、有機層を分取し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製したところ、1-フルオロテトラデカンを93%(0.20g)の收率を得た。

生成物は MS、¹H-NMR、¹⁹F-NMR分析により同定した。

実施例32~34

実施例31と同様の操作により、第4表に示す脂肪族化合物、またはステロイド化合物のアルコールを原料化合物として用いて、直接フッ素化反応を行なった。その結果を第4表に示す。

第4表

| 実施例 | 原料化合物 (仕込み量; ミリモル) | フッ素化剤 (仕込み量; ミリモル) | 反応条件 | | | 反応結果(收率%) | |
|-----|--|-----------------------|--|--------|-----------------|--|--------------------|
| | | | 溶媒 | 温度(℃) | 時間(h) | 目的生成物 | 副生成物 |
| 32 | <chem>C12CCCC(C1)C(O)C13CCCC(C12)C(O)C14CCCC(C13)C(O)C15CCCC(C14)C(O)C16CCCC(C15)C(O)C17CCCC(C16)C(O)C18CCCC(C17)C(O)C19CCCC(C18)C(O)C12CCCC(C19)C(O)C1</chem> | (1.00) | $n\text{-Bu}_3\text{PF}\cdot\text{HF}$ | (4.00) | THF 80 24 | <chem>C12CCCC(C1)C(P)(O)C13CCCC(C12)C(O)C14CCCC(C13)C(O)C15CCCC(C14)C(O)C16CCCC(C15)C(O)C17CCCC(C16)C(O)C18CCCC(C17)C(O)C19CCCC(C18)C(O)C12CCCC(C19)C(O)C1</chem> | (77%) アルケン(5%) |
| 33 | <chem>C12CCCC(C1)C(O)C13CCCC(C12)C(O)C14CCCC(C13)C(O)C15CCCC(C14)C(O)C16CCCC(C15)C(O)C17CCCC(C16)C(O)C18CCCC(C17)C(O)C19CCCC(C18)C(O)C12CCCC(C19)C(O)C1</chem> | (1.00) | $n\text{-Bu}_3\text{PF}\cdot\text{HF}$ | (4.00) | - 80 24 | <chem>C12CCCC(C1)C(F)(P)(O)C13CCCC(C12)C(O)C14CCCC(C13)C(O)C15CCCC(C14)C(O)C16CCCC(C15)C(O)C17CCCC(C16)C(O)C18CCCC(C17)C(O)C19CCCC(C18)C(O)C12CCCC(C19)C(O)C1</chem> | (82%) アルケン(12%) |
| 34 | <chem>C12CCCC(C1)C(O)C13CCCC(C12)C(O)C14CCCC(C13)C(O)C15CCCC(C14)C(O)C16CCCC(C15)C(O)C17CCCC(C16)C(O)C18CCCC(C17)C(O)C19CCCC(C18)C(O)C12CCCC(C19)C(O)C1</chem> | (1.00) | $n\text{-Bu}_3\text{PF}\cdot\text{HF}$ | (4.00) | - 80 36 | <chem>C12CCCC(C1)C(F)(P)(O)C13CCCC(C12)C(O)C14CCCC(C13)C(O)C15CCCC(C14)C(O)C16CCCC(C15)C(O)C17CCCC(C16)C(O)C18CCCC(C17)C(O)C19CCCC(C18)C(O)C12CCCC(C19)C(O)C1</chem> | (41%) アルケン(51%) |

実施例35

攪拌器、冷却管を備えた10mlの4つロフラスコ内で無水のテトラ-n-ブチルホスホニウム ピフルオライド3ミリモル(0.90g)と1,2-エポキシテトラデカン1ミリモリ(0.21g)を入れ、100℃で4時間攪拌し、1,2-エポキシテトラデカンのフッ素化を完全に終了させた。この反応液をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製したところ、生成された1-フルオロ-2-テトラデカノール(A)と2-フルオロ-1-テトラデカノール(B)の混合物0.22g(收率94%)を得た。化合物(A)と化合物(B)の比率は、 ^{19}F -NMR分析による結果から93:7であった。

実施例36

フッ素化剤として無水のテトラ-n-ブチルホスホニウム トリフルオライド($n\text{-Bu}_3\text{PF}(\text{HF})_3$)を用いて1,2-エポキシテトラデカンのフッ素化を実施例35と同様の操作で行った。生成した化合物(A)と化合物(B)の比率は78:22であった。

実施例37

攪拌器、冷却管を備えた20mlの4つロフラスコ

内で無水のテトラ-n-ブチルホスホニウム ピフルオライド2.5ミリモル(0.75g)と2-テトラデカノールのtert-ブチルジフェニルシリルエーテル1ミリモル(0.45g)とテトラヒドロフラン5mlを混ぜ、均一溶液とした。その混合液を45℃で22時間攪拌することにより、前記のシリルエーテル化合物からの脱シリル化の反応を完全に終了させた。この反応液をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製したところ、2-テトラデカノールを0.20g(收率93%)得た。

実施例38~40

実施例37と同様の操作により、下記の第5表に示す種々の脂肪族アルコールのシリルエーテルの脱シリル化反応を行なった。その結果を第5表に示す。

第5表

| 実施例 | 原 料 化 合 物 (仕込み量; ミリモル) | 脱シリル化剤 (仕込み量; ミリモル) | 反 応 条 件 | | | 反 応 結 果 | |
|-----|---|--|---------|--------|--------|--|--------|
| | | | 溶 剤 | 温 度(℃) | 時 間(h) | 脱シリル化生成物 | 收 率(%) |
| 38 | $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CHCH}_3$ $\text{O} \text{Si}(\text{CH}_3)_2$ (1 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (1.2 mM) | THF | 25 | 1 | $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CHCH}_3$ $\text{O} \text{H}$ | 100 |
| 39 | $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CHCH}_3$ $\text{O} \text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)$ $t\text{-C}_8\text{H}_9$ (1 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot(\text{HF})_2$ (2.5 mM) | THF | 45 | 96 | $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CHCH}_3$ $\text{O} \text{H}$ | 100 |
| 40 | $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CHCH}_3$ $\text{O} \text{Si}-\text{(CH}_3)_2$ $t\text{-C}_8\text{H}_9$ (1 mM) | $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ (2.5 mM) | THF | 25 | 2 | $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{CHCH}_3$ $\text{O} \text{H}$ | 100 |

以下に実施例で用いるフッ素化剤及び脱シリル化剤としてテトラアルキルホスホニウム フルオライド類の調製例を参考製造例で示す。

参考製造例 1

テトラ-n-ブチルホスホニウム ピフルオライド無水物の合成

冷却管、攪拌機を備えた 500mL の 4 つロフラスコに 40.0% 濃度のテトラ-n-ブチルホスホニウム ヒドロキシド水溶液 345.6g (0.50モル) を入れ、指示薬としてフェノールフタレン溶液を 3 ~ 4 滴添加し、10 ~ 15℃ に冷却した。次に 47.0% の HF 濃度のフッ化水素酸水溶液を、温度 10 ~ 15℃ に保ちながら指示薬の色が赤色から無色に変わるものまで滴下したところ、この HF 水溶液の 21.3g (HF 0.50モル) を加えた時に変色点となった。さらに追加して 1 当量比のフッ化水素酸 21.3g (HF 0.50モル) を加えて室温中で 30 分間攪拌して反応させた。次にその反応液からエバボレーターで減圧下 40 ~ 50℃ で水を留去し、さらに真空ポンプで 4 ~ 5 時間乾燥したところ、無色透明の液体生成物 (室温では

固体) の 149.3g (收率 100.0%、純度 100%) として次式



で表わされる表面化合物を得た。得られた生成物の分析結果を以下に示す。

融 点: 30 ~ 35℃

¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm):

1.00(t, d=6.5Hz, 12H), 1.52(q, d=6.5Hz, 16H), 2.10 ~ 2.40(m, 8H), 13.90(s, 1H)

¹⁹F-NMR(CDCl₃), δ (ppm):

-155.6(s)

元素分析

実測値: C 54.77%, H 12.12%, F 12.70%, P 10.41%

計算値 (C₁₂H₂₄F₄Pとして):

C 54.38%, H 12.52%, F 12.73%, P 10.37%

参考製造例 2

テトラ-n-ブチルホスホニウム トリフルオライド無水物の合成

冷却管、攪拌機を備えた 500mLの4つロフラスコに40.0%濃度のテトラ-n-ブチルホスホニウムヒドロキシド水溶液207.4g(0.30モル)を入れ、参考製造例1と同様の要領で47.0%のHF濃度のフッ化水素酸を滴下して反応させると、このHF水溶液の12.8g(HF 0.30モル)を加えたところで変色点となつた。さらに追加して2当量比のフッ化水素酸25.5g(HF 0.60モル)を加えて室温中で30分間攪拌して反応させた。

統いて反応液を参考製造例1と同様に脱水操作にかけたところ、無色透明の液体95.5g(収率100.0%、純度100%)として次式



で表示される表題化合物を得た。

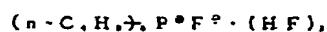
得られた生成物の分析結果を以下に示す。

¹H-NMR(CDCl₃)、δ(ppm):

1.00(t, d=6.5Hz, 12H), 1.52(q, d=6.5Hz, 16H), 2.10-2.40(m, 8H), 13.28(br, s, 2H)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)、δ(ppm):

-167.4(s)



で表示される表題化合物を得た。

得られた生成物の分析結果を以下に示す。

¹H-NMR(CDCl₃)、δ(ppm):

1.00(t, d=6.5Hz, 12H), 1.52(q, d=6.5Hz, 16H), 2.10-2.40(m, 8H), 13.00(br, s, 3H)

¹⁹F-NMR(CDCl₃)、δ(ppm):

-145.8

元素分析

実測値: C 56.70%, H 11.78%, F 22.42%,

P 9.10%

計算値 (C₁₆H₃₂F₄Pとして):

C 56.76%, H 11.64%, F 22.45%,

P 9.15%

〔発明の効果〕

本発明による一般式(1)の第四級ホスホニウムフルオライド類よりなるフッ素化剤又は脱シリル化剤は、従来のフッ素化剤及び脱シリル化剤と比較して種々の利点を有する。すなわち、

元素分析

実測値: C 60.62%, H 11.77%, F 17.90%,

P 9.71%

計算値 (C₁₆H₃₂F₄Pとして):

C 60.33%, H 12.05%, F 17.90%,

P 9.72%

参考製造例3

テトラ-n-ブチルホスホニウム テトラフルオライド無水物の合成

冷却管、攪拌機を備えた 300mLの4つロフラスコに40.0%濃度のテトラ-n-ブチルホスホニウムヒドロキシド水溶液138.3g(0.20モル)を入れ、参考製造例1と同様の要領で47.0%のHF濃度のフッ化水素酸を滴下して反応させると、該HF水溶液の8.5g(HF 0.20モル)を加えたところで変色点となつた。さらに3当量比のフッ化水素酸25.5g(HF 0.60モル)を加えて室温中で30分間攪拌して反応させた。

統いて参考製造例1と同様に反応液の脱水操作にかけたところ、無色透明の液体67.7g(収率100.0%、純度100%)として次式

第1に、本発明の第四級ホスホニウム フルオライド類は、開裂及び取扱がきわめて容易であり、分解を伴わずに完全な無水物として得ることができる。

第2に、種々の有機化合物のフッ素化は、本発明のフッ素化剤を用いると、従来のフッ素化剤と比較して、きわめて反応性が高いので、反応時間を短縮し、目的物を高収率で得ることができる。

第3に、合成上重要なアルコール化合物の保護基として用いられる種々のシリル基は、本発明の脱シリル化剤を作用させると、きわめて容易に脱離することができる。

第4に、従来のフッ素化剤が反応溶媒としてDMSOのごとき極性溶媒を用いるのに対し、一般式(1)の第四級ホスホニウム フルオライド類はキシレン、トルエンなどの非極性溶媒も使用できる。また一般式(1)の第四級ホスホニウム フルオライド類は多くの有機化合物に対する溶解性が高いため、有機溶媒を用いることなく単独で使用できるので、適用範囲が拡大されている。

第5に、一般式(I)の第四級ホスホニウム フルオライド類は熱安定性が 250℃までと極めて高いため、原料の性質によって任意の反応温度を選ぶことができる。

第6に、二級アルコールを本発明の一般式(I)の化合物を用いフッ素化すると、アルケンなどの脱離生成物が少なく且つ選択性がよく目的物を得ることができる。

よって、本発明による一般式(I)の第四級ホスホニウム フルオライド類は種々の有機化合物のフッ素化剤および脱シリル化剤として数多くの利点を示して有用である。

第1頁の続き

| ⑤Int. Cl. | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|--------------|---------|--------|
| C 07 C 17/22 | | |
| 19/08 | 7731-4H | |
| 25/13 | 7731-4H | |
| 28/58 | 8827-4H | |
| 31/125 | 6958-4H | |
| 201/12 | 6917-4H | |
| 205/12 | 6917-4H | |
| 253/30 | | |
| 255/50 | 6516-4H | |
| C 07 F 9/54 | 7731-4H | |
| C 07 J 1/00 | 7180-4C | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.